

08.10.2004

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

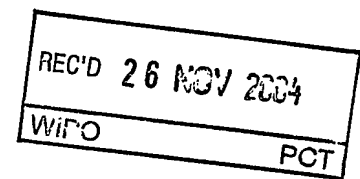
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application: 2003年10月 8日

出願番号  
Application Number: 特願2003-349156  
[ST. 10/C]: [JP 2003-349156]

出願人  
Applicant(s): 大塚製薬株式会社

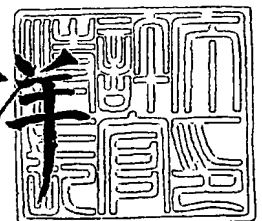


PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年11月11日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小川 洋



BEST AVAILABLE COPY

【書類名】 特許願  
【整理番号】 5942003JP  
【提出日】 平成15年10月 8日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 A61K 7/48  
【発明者】  
    【住所又は居所】 京都府京都市左京区北白川上別当町 2 1 - 4  
    【氏名】 篠原 茂生  
【発明者】  
    【住所又は居所】 京都府京都市山科区御陵四丁野町 3 1 - 2 クレイドル 4 0 7  
    【氏名】 河村 光章  
【特許出願人】  
    【識別番号】 000206956  
    【氏名又は名称】 大塚製薬株式会社  
【代理人】  
    【識別番号】 100065215  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 三枝 英二  
    【電話番号】 06-6203-0941  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100076510  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 掛樋 悠路  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100086427  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 小原 健志  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100099988  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 斎藤 健治  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100105821  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 藤井 淳  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100099911  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 関 仁士  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100108084  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 中野 睦子  
【手数料の表示】  
    【予納台帳番号】 001616  
    【納付金額】 21,000円  
【提出物件の目録】  
    【物件名】 特許請求の範囲 1  
    【物件名】 明細書 1  
    【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1  
【包括委任状番号】 0313039

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

プリン系核酸関連物質を有効成分とするコラーゲン産生促進剤。

【請求項 2】

更に、ピリミジン系核酸関連物質を含有する、請求項 1 に記載のコラーゲン産生促進剤。

【請求項 3】

プリン系核酸関連物質が、アデノシン 5'-リン酸又はその塩である、請求項 1 又は 2 に記載のコラーゲン産生促進剤。

【請求項 4】

ピリミジン系核酸関連物質が、ウリジナーリン酸又はその塩である請求項 2 又は 3 に記載のコラーゲン産生促進剤。

**【書類名】 明細書****【発明の名称】 コラーゲン産生促進剤****【技術分野】****【0001】**

本発明は、コラーゲン産生促進剤に関する。

**【背景技術】****【0002】**

コラーゲンは、皮膚の真皮の約90%を占める成分であり、皮膚構造の支持、細胞の生存環境の提供、水分保持等の役割を担っている。コラーゲンは、紫外線暴露や乾燥等により皮膚が特定の外因的影響を受けることによって喪失されることが知られている。また、加齢やストレスによっても、コラーゲンが失われてしまうことも分かっている。また、外因的影響や加齢は、線維芽細胞のコラーゲンの産生量の減少をも引き起こすことも分かっている。

**【0003】**

コラーゲン量を適度保持し、かつ優れたコラーゲン産生能を備えていることは、皮膚を健康に保つ上で極めて重要である。従来より、コラーゲンの産生を促進する物質の検索が盛んに行われているが（例えば、特許文献1及び2参照）、核酸及びその関連物質にコラーゲンの産生を促進する作用があることについては報告されていない。

【特許文献1】 特開2001-316240号公報

【特許文献2】 特開2003-278783号公報

**【発明の開示】****【発明が解決しようとする課題】****【0004】**

そこで本発明は、コラーゲンの産生、特にヒトの皮膚真皮におけるコラーゲンの産生を促進できるコラーゲン産生促進剤を提供することを目的とするものである。また、本発明は、上記コラーゲン産生促進剤を配合された外用剤を提供することを目的とするものである。

**【課題を解決するための手段】****【0005】**

本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討したところ、プリン系核酸関連物質、特にアデノシン5'ーリン酸又はその塩には、コラーゲンの産生を促進する作用があることを見出した。また、ピリミジン系核酸関連物質には、プリン系核酸関連物質のコラーゲン産生促進作用を増強する効果があることを見出した。本発明はかかる知見に基づいて、更に検討を重ねて開発されたものである。

**【0006】**

即ち、本発明は、下記に掲げるコラーゲン産生促進剤である：

(1) プリン系核酸関連物質を有効成分とするコラーゲン産生促進剤。

(2) 更に、ピリミジン系核酸関連物質を含有する、(1)に記載のコラーゲン産生促進剤。

(3) プリン系核酸関連物質が、アデノシン5'ーリン酸又はその塩である、(1)又は(2)に記載のコラーゲン産生促進剤。

(4) ピリミジン系核酸関連物質が、ウリジナーリン酸又はその塩である(2)又は(3)に記載のコラーゲン産生促進剤。

**【0007】**

以下に、本発明を詳細に説明する。

**【0008】**

本発明のコラーゲン産生促進剤は、有効成分として、プリン系核酸関連物質に含有することを特徴とするものである。

**【0009】**

ここでプリン系核酸関連物質としては、化粧料や外用の医薬品又は医薬部外品中に配合

できるものであれば、特に制限されない。好ましくは水溶性若しくは親水性のものである。プリン系核酸関連物質としては、一般にアデニン、アデノシン、アデノシンのリン酸エステル〔例えばアデノシン2'-リン酸、アデノシン3'-リン酸、アデノシン5'-リン酸、アデノシン5'-二リン酸、アデノシン5'-三リン酸、アデノシン環状リン酸、アデニロコハク酸、ニコチンアミドアデニンモノヌクレオチド (NMN)、ニコチンアミドアデニンヌクレオチド (NAD)、ニコチンアミドアデニンヌクレオチドリジン酸 (NADP)、フラビンアデニンヌクレオチド (FAD) 等〕、これらアデニン、アデノシンまたはアデノシンのリン酸エステルの代謝産物〔例えばヒポキサンチン、イノシン、イノシン酸等〕、及びこれらの塩などのアデニン系核酸関連物質；グアニン、グアノシン、グアノシンのリン酸エステル〔グアノシン3'-リン酸、グアノシン5'-リン酸、グアノシン5'-二リン酸、グアノシン5'-三リン酸等〕、これらグアニン、グアノシンまたはグアノシンのリン酸エステルの代謝産物〔例えば、キサンチル酸、キサンチン等〕、及びこれらの塩などのグアニン系核酸関連物質を挙げることができる。

#### 【0010】

中でも好ましいプリン系核酸関連物質としては、上記に掲げるアデニン系核酸関連物質を好適に例示することができる。好ましくは、アデノシンのリン酸エステル、その代謝物およびこれらの塩であり、より好ましくはアデノシンのリン酸エステル及びその塩である。ここでアデノシンのリン酸エステルとして、好適にはアデノシン1リン酸、特にアデノシン5'-リン酸 (AMP) を挙げることができる。

#### 【0011】

なお、上記の塩としては、ナトリウム塩やカリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩およびバリウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルギニンやリジン等の塩基性アミノ酸塩；アンモニウム塩やトリシクロヘキシルアンモニウム塩等のアンモニウム塩；モノエタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、モノイソプロパノールアミン塩、ジイソプロパノールアミン塩及びトリイソプロパノールアミンなどの各種のアルカノールアミン塩等を挙げることができる。好ましくはナトリウム塩などのアルカリ金属塩である。かかるアルカリ金属塩として、具体的にはアデノシン-リン酸-ナトリウム、及びアデノシン-リン酸-二ナトリウムを例示することができる。

#### 【0012】

なお、これらのプリン系核酸関連物質は、本発明のコラーゲン産生促進剤の有効成分として1種単独で使用してもよいし、また2種以上を任意に組み合わせて使用してもよい。

#### 【0013】

また、本発明のコラーゲン産生促進剤には、上記プリン系核酸関連物質に加えて、ピリミジン系核酸関連物質を含有させることによって、プリン系核酸関連物質のコラーゲン産生促進作用を一層増強することができる。本発明のコラーゲン産生促進剤に配合できるピリミジン系核酸関連物質は、化粧料や外用の医薬品又は医薬部外品中に配合できるものであれば、特に制限されない。好ましいピリミジン系核酸関連物質としては、水溶性若しくは親水性のものが挙げられる。かかるピリミジン系核酸関連物質としては、具体的にはウラシル、ウリジン、ウリジンのリン酸エステル〔ウリジン-リン酸 (ウリジン5'-リン酸、ウリジン3'-リン酸、ウリジン2'-リン酸)、ウリジン二リン酸、ウリジン三リン酸、ウリジン環状リン酸等〕、デオキシウリジン、デオキシウリジンのリン酸エステル〔5'-デオキシウリジン二リン酸 (dUDP)、5'-デオキシウリジル酸 (dUMP) 等〕及びこれらの塩などのウラシル系核酸関連物質；シトシン、シチジン、シチジンのリン酸エステル (CMP)〔シチジン-リン酸 (シチジン5'-リン酸、シチジン3'-リン酸、シチジン2'-リン酸)、シチジン三リン酸 (CTP)、シチジン二リン酸 (CDP)〕、デオキシシチジン、デオキシシチジンのリン酸エステル (5'-デオキシシチジン三リン酸 (dCTP)、5'-デオキシシチジン二リン酸 (dCDP)、5'-デオキシシチジル酸 (dCMP) 等) 及びこれらの塩などのシトシン系核酸関連物質；チミン、チミジン、チミジンのリン酸エステル〔チミジル酸 (dTMP)、チミジン二リン酸 (dTDP)、チミジン三リン酸 (dTTP) 等〕、オロト酸、5'-オロトチジル酸、及びこれらの塩などのチミン

系核酸関連物質を例示することができる。

【0014】

なお、ここでピリミジン系核酸関連物質として、上記の各成分を含有するものであれば特にその純度や精製度を問うものではない。当該ピリミジン系核酸関連物質として、例えばアブラナ科植物（特に種子）またはマメ科植物の抽出液等の上記成分を含有する植物抽出物を用いることもできる。

【0015】

特に、上記に掲げるウラシル系核酸関連物質は、コラーゲン産生作用をより一層効果的に増強できるので、好適なピリミジン系核酸関連物質である。中でも、好ましくは、ウリジン、ウリジンのリン酸エステルまたはそれらの塩であり、より好ましくはウリジンのリン酸エステルまたはそれらの塩である。ここでウリジンのリン酸エステルとしては、好適にはウリジン-リン酸、特にウリジン5'-リン酸(UMP)を挙げることができる。

【0016】

また上記の塩としては、いずれもナトリウム塩やカリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩及びバリウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルギニンやリジン等の塩基性アミノ酸塩；アンモニウム塩やトリシクロヘキシルアンモニウム塩等のアンモニウム塩；モノエタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、モノイソプロパノールアミン塩、ジイソプロパノールアミン塩及びトリイソプロパノールアミンなどの各種のアルカノールアミン塩等を挙げることができる。

【0017】

これらの中で、好ましくはナトリウム塩などのアルカリ金属塩である。かかるアルカリ金属塩として、具体的にはウリジン-リン酸-ナトリウム、及びウリジン-リン酸-二ナトリウムが例示される。

【0018】

なお、これらのピリミジン系核酸関連物質は、本発明のコラーゲン産生促進剤に1種単独で配合してもよいし、また2種以上を任意に組み合わせて配合してもよい。

【0019】

本発明のコラーゲン産生促進剤に配合されるピリミジン系核酸関連物質の割合は、上記コラーゲン産生促進増強効果を奏する範囲であれば特に制限されず、例えば、プリン系核酸関連物質1重量部に対してピリミジン系核酸関連物質が0.01～100重量部の割合となるような範囲から適宜選択することができる。好ましくは、0.01～10重量部、より好ましくは0.01～1重量部である。

【0020】

本発明のコラーゲン産生促進剤は、化粧料、外用医薬品又は外用医薬部外品等の外用剤に配合して使用され、それによって外用剤にコラーゲン産生促進作用を備えさせることができる。本発明のコラーゲン産生促進剤は、例えば、外用剤中に少なくとも0.01重量%の割合で配合することができる。好ましくは少なくとも1重量%、より好ましくは3重量%である。外用剤中に配合するコラーゲン産生促進剤の割合の上限については、本発明の効果の点からは特に制限されるものではない。上記コラーゲン産生促進剤の配合割合については、プリン系核酸関連物質の種類、ピリミジン系核酸関連物質の有無や種類、外用剤の用途や形態等によっても異なるが、他成分の配合や使用感等といった他の要因を考慮し、外用剤総重量に対して、通常0.01～10重量%の範囲から適宜選択して調整することができる。好ましくは1～10重量%、さらに好ましくは3～6重量%が例示される。

【0021】

上記コラーゲン産生促進剤を配合した外用剤は、該剤の作用効果に起因して、優れたコラーゲン産生促進効果を発揮することができる。また、コラーゲンの産生を促進することにより、抗老化、保湿、抗アクネ、抗シワ、抗たるみ、抗くすみ、育毛、抗フケ、美爪、創傷治療等の作用が得られる。故に、本発明のコラーゲン産生促進剤を配合した外用剤は、抗老化、保湿、抗アクネ、抗シワ、抗たるみ、抗くすみ、育毛、抗フケ、美爪、創傷治

療等を目的とする化粧品、外用医薬品、または外用医薬部外品として用いることができる。中でも、抗老化、保湿、抗アクネ、抗シワ、抗たるみ、抗くすみ、育毛、美爪、創傷治療を目的とする各種外用剤として使用することが望ましい。特に、本発明の組成物は、抗シワ作用を効果的に発揮できるので、抗シワを目的とする各種外用剤として有用である。

#### 【0022】

本発明のコラーゲン産生促進剤を配合した外用剤は、好ましくは、皮膚外用剤として使用することができる。なお、かかる皮膚外用剤には、養毛剤や育毛剤、または養毛や育毛に効果のあるシャンプー、リンス、ヘアローション（トニック、リキッドを含む）などの各種のヘア化粧料が含まれる。

#### 【0023】

コラーゲン産生促進剤を配合した外用剤の形態としては、皮膚や粘膜に適用可能なものであれば特に制限されず、例えば、水溶液系、可溶化系、乳化系、粉末分散系、及び水／油 2 層系などの任意の形態が挙げられる。具体的には、液剤、油剤、ローション、リニメント剤、乳液、懸濁液、クリーム、軟膏等を例示することができる。特に化粧品としては、ローション；エモリエント乳液、ミルキーローション、ナリシング乳液、クレンジング乳液等の乳液；エモリエントクリーム、マッサージクリーム、クレンジングクリーム、メイクアップクリーム等のクリーム等を例示することができる。また、特に養毛剤や育毛剤等のヘア製品としては、トニック、ヘアクリーム、ヘアローション、エアゾール（噴霧剤）、ムース、シャンプー、リンス、リキッド等を例示することができる。

#### 【0024】

コラーゲン産生促進剤を配合した外用剤には、化粧料や外用の医薬品・医薬部外品などの皮膚や粘膜に適用される外用組成物に配合される公知の各種成分を配合することができる。このような成分として、例えば、界面活性剤、色素（染料、顔料）、香料、防腐剤、殺菌剤（抗菌剤）、増粘剤、酸化防止剤、金属封鎖剤、清涼化剤、防臭剤等の各種添加物の他、保湿剤、紫外線吸収剤、紫外線散乱剤、ビタミン類、植物エキス、皮膚収斂剤、抗炎症剤（消炎剤）、美白剤、細胞賦活剤、血管拡張剤、血行促進剤、及び皮膚機能亢進剤などを挙げることができる。また、前述する各種の形態に応じて、自体公知の基剤や担体を使用することもできる。

#### 【0025】

上記成分として、例えば界面活性剤としては高級脂肪酸石けん、アルキル硫酸エステル塩、ポリオキシエチレンアルキルエーテル硫酸塩、アルキルエーテルリン酸エステル塩、N-アシルアミノ酸塩、アシルN-メチルタウリン塩等のアニオン界面活性剤；塩化アルキルトリメチルアンモニウム、塩化ジアルキルジメチルアンモニウムなどのカチオン界面活性剤；アルキルジメチルアミノ酢酸ベタイン、アルキルアミドジメチルアミノ酢酸ベタイン、2-アルキル-N-カルボキシー-N-ヒドロキシイミダゾリニウムベタインなどの両性界面活性剤；ポリオキシエチレン型、多価アルコールエステル型、エチレンオキシド・プロピレンオキシドブロック共重合体などの非イオン界面活性剤等を挙げることができる。また特に制限されることなく、高分子界面活性剤や天然界面活性剤に属する界面活性剤も使用することができる。

#### 【0026】

また防腐剤としてはパラオキシ安息香酸エチル、サリチル酸、及びソルビン酸等を例示することができる。増粘剤としてはキサンタンガム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシビニルポリマー等を例示することができる。金属封鎖剤としてはエチレンジアミン四酢酸のナトリウム塩、リン酸、クエン酸等を例示することができる。

#### 【0027】

コラーゲン産生促進剤を配合した外用剤は、化粧料、外用医薬品、または外用医薬部外品として、皮膚や粘膜に直接塗布または噴霧して使用することができる。その使用割合は、使用者（ヒト）の年齢、性別、用途、患部の症状の程度等に応じて、コラーゲン産生を促進する有効量を、1回／日から5又は6回／日の回数で皮膚に経皮的に投与される。

#### 【発明の効果】



## 【0028】

本発明のコラーゲン産生促進剤の有効成分であるプリン系核酸関連物質には、優れたコラーゲン産生促進作用がある。特に、当該プリン系核酸関連物質のコラーゲン産生促進作用は、ピリミジン系核酸関連物質の存在によって、顕著に増強される。

## 【0029】

従って、本発明のコラーゲン産生促進剤によれば、コラーゲンの産生、特に皮膚真皮のコラーゲンの産生を効果的に促進することができる。

## 【0030】

また、本発明によれば、優れたコラーゲン産生促進作用を有し、抗老化、保湿、抗アクネ、抗シワ、抗たるみ、抗くすみ、育毛、抗フケ、美爪、創傷治療等に有用な外用剤を提供することができる。

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0031】

以下、実施例及び試験例を挙げて本発明を説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。なお、以下の試験例において、w/v%とは、100ml中に含まれる重量(g)を意味するものである。

## 【0032】

実施例1 化粧水 (pH 6.5)

アデノシンーリン酸二ナトリウム	3.0	(重量%)
ウリジンーリン酸二ナトリウム	0.1	
ポリオキシエチレン(E.O.60)硬化ヒマシ油	0.7	
エタノール	5.0	
グリセリン	2.0	
防腐剤	0.2	
香料	適量	
pH調整剤	適量	
精製水	残余	
合計	100.0	重量%

常法にしたがって、上記処方の化粧水を調製した。

## 【0033】

実施例2 乳液 (pH 6.5)

アデノシンーリン酸二ナトリウム	1.5	(重量%)
ウリジンーリン酸二ナトリウム	0.01	
カルボキシビニルポリマー	0.3	
モノミリスチン酸デカグリセリン	2.0	
スクワラン	5.0	
エタノール	1.0	
グリセリン	6.0	
防腐剤	0.2	
pH調整剤	適量	
精製水	残余	
合計	100.0	重量%

常法にしたがって、上記処方の乳液を調製した。

## 【0034】

実施例3 養毛剤

アデノシンーリン酸二ナトリウム	10.0	(重量%)
ウリジンーリン酸二ナトリウム	1.0	
サリチル酸	0.1	
エタノール	20.0	
グリセリン	2.0	

防腐剤	0.2
香料	適量
精製水	残余
合計	100.0 重量%

常法にしたがって、上記処方の養毛剤を調製した。

#### 【0035】

**試験例1** アデノシンーリン酸二ナトリウムの培養ヒト皮膚線維芽細胞のコラーゲン産生促進効果の評価

初代培養ヒト皮膚線維芽細胞(クラボウ社製)を10cmシャーレに培養し、サブコンフルエント状態において回収し凍結保存した。この細胞を用いて、アデノシンーリン酸二ナトリウム(以下AMP 2Naという)のコラーゲン産生促進効果について評価を行った。なお、以下、AMP 2Naについては、AMPの濃度として記載した。

#### 【0036】

##### <評価方法>

- 1) 凍結保存した細胞をLSGS (Low Serum Growth Supplement) 含有Medium106S液体培地(クラボウ社製)に溶解して、30000cells/100 $\mu$ lとなるように細胞濃度及び培地量を調整した、当該細胞含有液を試験プレートのウェルに、1ウェルあたり100 $\mu$ lずつの割合で注入した。
- 2) 滅菌リン酸緩衝液を用いて各種濃度のAMP 2Na溶液を調製し、フィルターろ過により滅菌した。これをMedium106S液体培地(クラボウ社製)に加えて、各種濃度(0 $\sim$ 1 $\times$ 10 $^{-5}$  w/v%)のAMP 2Na含有培地を調製した。
- 3) プレートの各ウェルへの細胞注入から24時間後、細胞のウェル上への接着を確認し、各ウェルから培地を除去した。次いで、各ウェルに上記2)で調製した各種濃度のAMP 2Na含有培地(200 $\mu$ l)を添加した。これを37 $^{\circ}$ C、5%CO $_2$ の条件下で2日間培養した。
- 4) 各ウェル中の培養上清を回収し、当該培養上清中のコラーゲン量の指標として、Procollagen type I C-peptide (PICP) 量を、Procollagen type I C-peptide (PIP) EIA Kit (TaKaRa社製)を用いて測定した。

#### 【0037】

##### <結果>

得られた結果を図1に示す。図1から分かるように、AMP 2Naの濃度が1 $\times$ 10 $^{-8}$  $\sim$ 10 $^{-5}$  w/v%の培地で培養した細胞は、AMP無添加の培地で培養した細胞に比して、PICP量が増加していた。特に、AMP 2Naの濃度が1 $\times$ 10 $^{-5}$  w/v%のものは、AMP無添加に比して約1.4倍量のPICPが産生されていることが確認された。

#### 【0038】

**試験例2** アデノシンーリン酸二ナトリウムとウリジンーリン酸二ナトリウムの併用による培養ヒト皮膚線維芽細胞のコラーゲン産生促進効果の評価

AMP 2Naとウリジンーリン酸二ナトリウム(以下、UMP 2Naという)を併用することによって奏されるコラーゲン産生促進効果を評価した。具体的には、下表1に示す割合でAMP 2Na及びUMP 2Naを含有する培地(試験培地1 $\sim$ 4)を調製し、これらを使用すること以外は、上記試験例1と同様の方法で培養ヒト皮膚線維芽細胞のコラーゲン産生促進効果の評価を行った。なお、表1中、AMP 2Na及びUMP 2Naについては、AMP及びUMPの濃度として記載した。

#### 【0039】

【表 1】

【表 1】

	配合割合 (w/v %)	
	AMP 2Na	UMP 2Na
試験培地 1	$1 \times 10^{-6}$	$1 \times 10^{-8}$
試験培地 2	$1 \times 10^{-6}$	0
試験培地 3	0	$1 \times 10^{-8}$
試験培地 4	0	0

得られた結果を図 2 に示す。図 2 から、AMP 2Na にはコラーゲン産生促進作用があること、並びに、UMP 2Na 自体にはコラーゲン産生促進作用がないが、AMP 2Na のコラーゲン産生促進作用を飛躍的に増強することが明らかとなった。

【図面の簡単な説明】

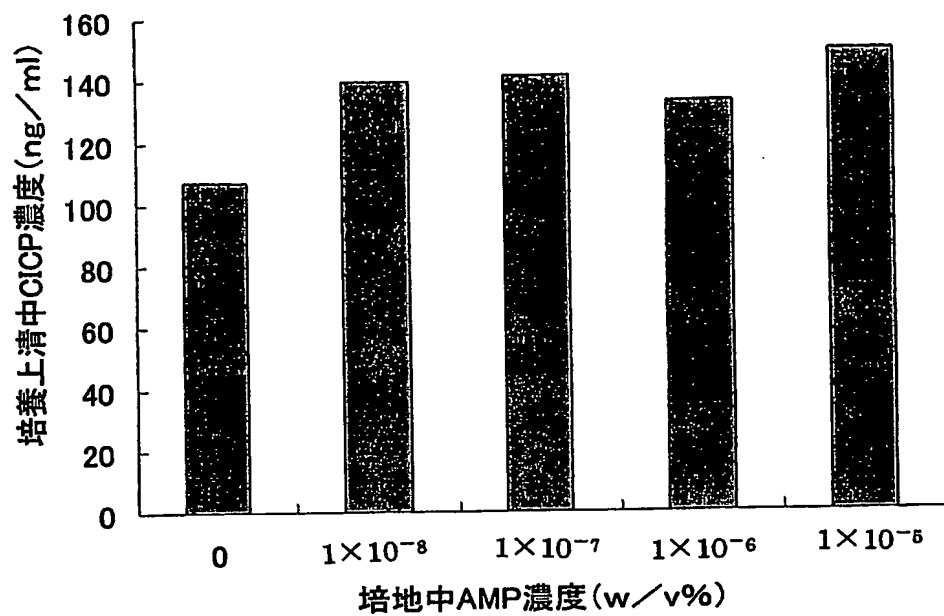
【0040】

【図 1】 試験例 1 において、各種濃度の AMP 2Na 含有培地でヒト皮膚線維芽細胞を培養した際に、産生された PICP 量を示す図である。

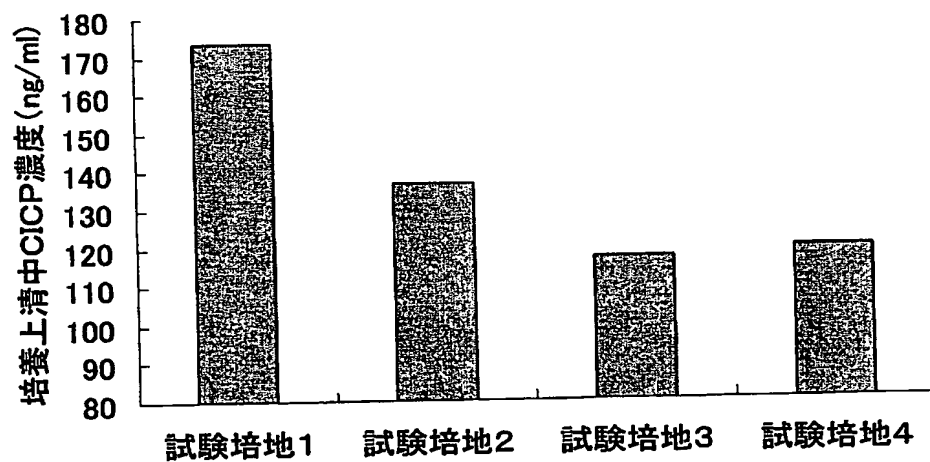
【図 2】 試験例 2 において、各種濃度の AMP 2Na 及び UMP 2Na 含有培地でヒト皮膚線維芽細胞を培養した際に、産生された PICP 量を示す図である。

【書類名】 図面

【図 1】



【図 2】



**【書類名】 要約書****【要約】**

**【課題】** 本発明の目的は、コラーゲンの産生、特にヒトの皮膚真皮におけるコラーゲンの産生を促進できるコラーゲン産生促進剤を提供することである。また、本発明の目的は、上記コラーゲン産生促進剤が配合された外用剤を提供することである。

**【解決手段】** プリン系核酸関連物質を有効成分とするコラーゲン産生促進剤並びに、プリン系核酸関連物質及びピリミジン系核酸関連物質を含有するコラーゲン産生促進剤。当該コラーゲン産生促進剤を含有する外用剤。

**【選択図】** なし

特願 2 0 0 3 - 3 4 9 1 5 6

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [ 0 0 0 2 0 6 9 5 6 ]

1. 変更年月日	1 9 9 0 年 8 月 2 7 日
[変更理由]	新規登録
住 所	東京都千代田区神田司町 2 丁目 9 番地
氏 名	大塚製薬株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**